

TROMBOLÝZA MOZKOVÉHO INFARKTU

MUDr. Robert Mikulík, MUDr. Michal Dufek

Cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Princip trombolytické terapie spočívá v rekanalizaci tepny uzavřené trombem nebo embolem. Trombolytická terapie je jedinou dosud prokázanou účinnou léčbou mozkového infarktu. K léčbě používáme tkáňový aktivátor plazminogenu aplikovaný do 3 hodin od počátku příznaku. Hlavními nevýhodami této léčby je velmi úzké terapeutické časové okno a riziko intracerebrálního krvácení. Na neurologické klinice FN u sv. Anny v Brně jsme od založení trombolytického programu v roce 1998 do července roku 2001 trombolýzovali celkem 31 pacientů. Dosáhli jsme stejně dobrých výsledků jako ve studii NINDS.

Klíčová slova: trombolýza, tPA, tkáňový aktivátor plazminogenu, terapie iktu.

Úvod

Trombolytické látky vhodné k léčbě mozkového infarktu byly zkoušeny jak experimentálně, tak v klinických studiích od konce 50. let 20. století. Cílem trombolytické terapie je dosáhnout rekanalizace mozkové tepny uzavřené trombem nebo embolem. V případě přetrvání okluze tepny dojde k rozvoji infarktového ložiska různého rozsahu v závislosti zejména na schopnosti kolaterální cirkulace zajistit výživu v postižené části mozku. Oblasti infarktového ložiska lépe zásobené kolaterální cirkulací mohou zůstat vitální po delší dobu než oblasti hůře zásobené. Rozvoj definitivního rozsahu infarktu trvá několik hodin a pokud dojde během této doby k rekanalizaci uzavřené tepny (spontánní nebo terapeuticky navozené), může být zcela nebo zčásti zabráněno mozkovému poškození.

Z angiografických studií (4) víme, že okluzi mozkové tepny lze najít až v 80 % případů s odstupem do 6 hodin od vzniku příhody. K rekanalizaci může sice dojít spontánně, ale většinou přichází příliš pozdě, aby dokázala zabránit poškození. Studie na zvířatech ukázaly, že časná reperfuze vede k minimalizaci tkáňového poškození.

V posledních několika desetiletích byly používány zejména tři trombolytické látky: streptokináza (STK), urokináza (urokinase plasminogen activator-uPA) a tkáňový aktivátor plazminogenu (tissue plasminogen activator – tPA). Bylo zkoušeno jak intravenózní, tak intraarteriální podání. STK je fibrin nespecifický, neboť aktivuje cirkulující plazminogen stejně jako plazminogen vázaný na fibrin. TPA naproti tomu aktivuje plazminogen vázaný na povrch fibrinu několikrát účinněji než plazminogen volně se nacházející v cirkulaci. TPA je tedy fibrin specifický a jeho užití je spojeno s menším rizikem krvácení než užití STK. Poločas tPA v plazmě je asi 5 minut, proto je nezbytné podání formou infuze.

Trombolytické klinické studie

Současná koncepce trombolytické terapie mozkového infarktu je založena na několika velkých randomizovaných klinických studiích. Tyto studie používaly různé časové okno, různý typ trombolytika a různý způsob aplikace. Dle těchto kritérií je můžeme rozdělit na:

1. studie se STK
2. studie s tPA a časovým oknem 6 hodin
3. studie s tPA a časovým oknem 3 hodiny
4. studie s intraarteriální aplikací trombolytika.

1. Tři studie užívající streptokinázu (*Multicenter Acute Stroke Study Italy: MAST-I a Europe: MAST-E a Australian Streptokinase Trial: AST*) (11, 3, 14) byly zastaveny pro významně vyšší riziko intracerebrálního krvácení a mortalitu v léčených skupinách. Z dnešního pohledu tyto studie používaly příliš široké časové okno 6 resp. 4 hodiny. V souhrnu pouze 1 % pacientů bylo léčeno STK do 90 minut od počátku příhody oproti 48 % pacientů léčených v tomto časovém okně ve studii NINDS. Také použitá dávka 1,5 mil. jednotek streptokinázy je dávka běžná pro léčbu akutního infarktu myokardu. Následné studie s tPA použily na základě předchozích zkušeností dávku tvořící pouze 60–77 % dávky kardiologické. Oba faktory tak mohly být důvodem špatného výsledku. Přestože STK tak nikdy nebyla zkoušena za podmínek jako tPA (viz dále), negativní výsledky výše zmíněných studií ji diskvalifikovaly pro další klinická užití k léčbě mozkového infarktu.

Studie s tPA

Před provedením velkých randomizovaných studií s tPA byly uskutečněny menší otevřené studie s různým schématem dávkování k nalezení optimální dávky tPA (2, 10). Ukázalo se, že dávka tPA menší než 0,95 mg/kg byla relativně bezpečná a vedla k časnému zlepšení neurologického deficitu u většiny pacientů.

„TPA Bridging Study“ byla pilotní studií před velkou randomizovanou studií sponzorovanou NINDS (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke) (9). Šlo o dvojité slepou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii s podáním tPA v dávce 0,85 mg/kg do 90 (20 pacientů) a 180 minut (7 pacientů) od vzniku příznaků. Primárním výstupním kritériem bylo zlepšení o 4 body ve škále NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). Toho dosáhlo 60 % pacientů léčených tPA, ale pouze 10 % pacientů léčených placebem, což byl statisticky signifikantní rozdíl.

Všechny tři studie vytvořily odrazový můstek k provedení velké, randomizované a placebem kontrolované studie – zejména studie NINDS.

2. Recentní studie s tPA a použitím časového okna 0–6 hodin

Studie European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) (7) srovnávala bezpečnost a účinnost tPA v dávce 1,1 mg/kg s placebem podaným do 6 hodin od vzniku příhody. Bylo do ní zahrnuto 620 pacientů se stabilním, středně těžkým

nebo těžkým hemisferálním iktem. Studie neprokázala statisticky signifikantní rozdíl ve výsledných ukazatelích (neurologický stav, délka pobytu v nemocnici, rychlost úpravy), i když trend ve prospěch tPA byl patrný. Na druhé straně se ukázalo, že v 17 % (109 pacientů) byl porušen protokol studie, zejména nepoznané časné CT známky ischemie. Pokud bylo těchto 109 pacientů vyloučeno z analýzy, tPA byla signifikantně účinnější než placebo. Taktéž nebyl rozdíl v mortalitě.

Studie ECASS II (8) navázala na předchozí studii. Dávka tPA byla snížena na 0,9 mg/kg, byl použit striktní protokol ke korekci krevního tlaku jako ve studii NINDS (viz dále). Časové okno zůstalo nezměněno – 6 hodin. Exkludujícím CT kriteriem byly časné známky ischemie přesahující 33 % teritoria arteria cerebri media (ACM). Indikováni byli pacienti se středně těžkým a těžkým neurologickým deficitem, kontraindikací byl lehký regredující neurologický deficit a stupor, kóma, hemiplegie plus konjugovaná deviace bulbů. Studie zahrnovala 800 pacientů randomizovaných k podání placeba nebo tPA. Sledován byl neurologický stav po 90 dnech hodnocený dle mRS (modifikované Rankinovy škály). V tPA skupině mělo 40,3 % a v placebové skupině 36,6 % příznivý výsledný stav definovaný jako 0 nebo 1 v mRS. Rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Pokud se post-hoc hodnotili pacienti s mRS 0 až 2 (tzn. včetně skupiny nezávislých pacientů i přes přítomnost neurologického deficitu), bylo v tPA léčené skupině 54,3 % a placebové 46,0 % pacientů, což znamená jednoznačný prospěch trombolýzy ($p=0,024$). Symptomatické intracerebrální krvácení se vyskytlo v 8,8 % tPA léčených pacientů a 3,4 % placebem léčených pacientů. Mortalita nicméně byla 10,6 % bez rozdílu mezi oběma skupinami po 30 i 90 dnech. Tato studie prostřednictvím primárního výstupního kritéria nepotvrdila statistický benefit léčby tPA, i když statistický prospěch tPA v některých dalších post-hoc subanalýzách byl prokázán. I v této studii došlo k chybám v protokolu studie v 9 % případů (72 pacientů). Většina z nich se opět týkala CT kritérií.

3. Recentní studie s tPA a použitím časového okna 0–3 hodiny.

Studie „The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tPA Stroke Study“ (1995) (15) vycházela z výše zmíněných studií s různým schématem dávkování a z pilotní studie. Na základě nich byla zvolena dávka a časové okno. Dávka tPA byla 0,9 mg/kg, maximálně však 90 mg, 10 % podáno jako úvodní bolus, zbytek formou 60 minutové infuze. Zahrnuti byli pacienti léčení do 180 minut od počátku příhody, a to i pacienti s časnými známkami ischemie na CT (bez omezení). Studie ukázala lepší výsledný stav ve prospěch tPA po 90 dnech ve všech 4 sledovaných výstupních kriteriích. Rozdíly byly statisticky významné. Pacienti léčení tPA měli alespoň o 30 % větší pravděpodobnost, že nebudou mít žádné nebo minimální postižení při zachování stejné mortality a disability. Symptomatická krvácení se vyskytla během prvních 36 hodin v 6,4 % tPA léčených pacientů oproti 0,6 % placebem léčených pacientů. Frekvence

asymptomatických intracerebrálních krvácení byla podobná v obou skupinách. Pacienti se symptomatickými intracerebrálními krváceními měli tendenci mít těžší neurologický deficit na začátku. Mortalita po 3 měsících se signifikantně nelišila (17 % tPA vs. 21 % placebo). Pouze u 2 % pacientů na placebo příhoda proběhla jako TIA. Pacienti léčení do 90 minut měli lepší výsledný stav než pacienti léčení mezi 91–180 minutou, což ukazuje na nezbytnost zahájení terapie co nejdříve i v rámci okna 3 hodin.

Shrnutí výsledků studií s intravenózní aplikací tPA

Studie NINDS ukázala jasný prospěch léčby tPA v prvních třech hodinách. Na základě této studie v roce 1996 bylo první trombolitikum – tkáňový aktivátor plazminogenu – schváleno FDA ve Spojených Státech k intravenózní léčbě akutního mozkového infarktu.

Studie ECASS a ECASS II byly v zásadě neúspěšné v léčbě mozkových infarktů trombolýzou do 6 hodin. Na druhé straně tyto studie byly zatíženy relativně velkým počtem odchylek od protokolu. Navíc subanalýzy ukázaly, že i v tomto časovém okně existuje skupina pacientů profitujících z léčby. V tomto směru jsou nezbytné další studie a léčbu intravenózní tPA po 3 hodinách je nutné zatím pokládat za experimentální.

Další analýzy studie NINDS ukázaly, že i přes vysokou cenu tPA je léčba ekonomicky výhodná. Pacienti léčení tPA jsou častěji propouštěni do domácí péče a menší počet pacientů vyžaduje nákladnou následnou péči. Tyto dodatečné náklady překračují cenu tPA a jsou příčinou ekonomické úspory.

Další velmi důležitá subanalýza studie NINDS ukázala, že není možné definovat skupinu pacientů s menším nebo větším prospěchem z léčby tPA (16). Ve všech definovaných podskupinách (včetně těžkého nálezu při přijetí a přítomnosti časných známek ischemie na CT) byl proporcionálně zachován prospěch tPA. Není možné proto před trombolýzou odhadnout odpověď pacienta na léčbu na základě v tu dobu známých informací. A naopak nemá smysl neposkytnout trombolýzu pacientovi ač vysokého věku a s těžkým deficitem.

Od uvedení tPA do klinické praxe bylo celosvětově intravenózní trombolýzou léčeno tisíce pacientů. Bylo publikováno mnoho klinických prací srovnávajících výsledky různých pracovišť s výsledky studie NINDS. Bylo opakovaně prokázáno, že při zachování kritérií studie NINDS je v klinické praxi dosaženo nejméně stejně dobrých výsledků jako ve studii NINDS (12, 6). V současné době probíhá snaha o vytvoření národních nebo nadnárodních registrů sloužících mimo jiné ke kontrole kvality poskytované péče. Vzhledem k potenciálnímu riziku léčby trombolýzou je dle současných doporučení nezbytné provádět trombolýzu v centrech s dostatkem zkušeností (13) a měla by být součástí neustálé kontroly kvality (17).

4. Intraarteriální trombolýza

Je prováděna katetrem zavedeným do místa trombu. Tento způsob aplikace umožňuje podání nižší dávky při

dosažení vysoké lokální koncentrace léku. Umožňuje vizualizaci tepenného uzávěru a kontrolu efektu terapie. Nevýhodou představuje riziko vyplývající z katetrizace a hlavně prodloužení časového okna z důvodu složitější organizace.

Dosud byly publikovány pouze dvě randomizované, kontrolované, multicentrické studie s intraarteriální aplikací trombololytika – studie PROACT a PROACT II.

Studie PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) (18). Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, multicentrická studie randomizující pacienty k intraarteriálnímu podání 6 mg rekombinantní prourokinázy (r-proUK) nebo placeba podané do 6 hodin od vzniku příhody. Studie měla za úkol zjistit bezpečnost a rekanalizační úspěšnost intraarteriální trombolýzy. Bylo randomizováno 40 pacientů. Částečná nebo kompletní rekanalizace se vyskytla u 57,5 % pacientů léčených r-proUK oproti 14,3 % pacientů léčených placebem (2P = 0,017). Symptomatická intracerebrální krvácení v prvních 24 hodinách se vyskytla bez statisticky signifikantního rozdílu v 15,4 % r-proUK léčených pacientů a 7,1 % placebem léčených pacientů (2P = 0,64).

Studie PROACT II (5). Randomizovaná, multicentrická, otevřená studie se zaslepeným sledováním pacientů zjišťovala účinnost a bezpečnost intraarteriálního podání r-proUK u pacientů s mozkovým infarktem do 6 hodin od jeho vzniku. Indikováni byli pacienti s angiograficky prokázanou okluzí a. cerebri media a na CT bez známek větších časných ischemických změn. Pacienti byli randomizováni k léčbě 9 mg r-proUK s heparinem nebo jenom heparinem. Celkový počet pacientů byl 180 s randomizací 2:1, takže na placebo bylo 59 pacientů. Studie prokázala statisticky signifikantní rozdíl v primárním výstupním kritériu (mRS 2 a méně byl u 40 % r-proUK léčených pacientů a 25 % kontrol, $p = 0,043$) i sekundárním výstupním kritériu (rekanalizace prokázána u 66 % pacientů léčených r-proUK a pouze 18 % kontrol, $p < 0,001$). Byl statisticky signifikantní rozdíl ve výskytu symptomatických intracerebrálních krvácení v neprospěch r-proUK (10 % vs 2 %). V každém případě pacienti měli o 58 % větší pravděpodobnost, že nebudou mít žádný nebo pouze minimální neurologický deficit při léčbě r-proUK, oproti kontrolní skupině. Mortalita i přes vyšší výskyt ICH v trombolyzované skupině byla stejná (24 % r-proUK vs 27 % kontroly).

Prourokináza použitá ve studiích PROACT zatím nebyla v USA schválena FDA k běžnému použití vzhledem k jen k mírné statistické významnosti výsledků studie. Také randomizační schéma 2:1 s pouze 59 pacienty na placebo vede k obtížnějšímu srovnání základních charakteristik obou souborů a tím možnému ovlivnění interpretace studie. Před schválením jsou proto požadovány další studie.

Výsledky a zkušenosti z výše zmíněných studií vedly k následujícímu doporučení:

Doporučení American Heart Association (AHA) pro užití tPA k léčbě mozkového infarktu (1)

1. Pro léčbu mozkového infarktu používáme tPA v dávce 0,9 mg/kg. Maximalní dávka je 90 mg, 10 % je podá-

no jako úvodní bolus, zbytek formou infuze trvající 60 minut. Léčbu je nutné zahájit do 3 hodin od vzniku příznaků. Prospěch léčby tPA po 3 hodinách od vzniku příznaků není jasný a podání v tomto časovém okně je možné pouze v rámci klinické studie. Léčba tPA nemůže být doporučena u pacientů s nejasnou dobou vzniku (např. po probuzení). Vlastní doporučení: dobu vzniku vždy ověřit objektivní anamnézou, nespolehat se na zprostředkované údaje.

2. Intravenózní podání STK nemůže být doporučeno k léčbě mozkového infarktu. Údaje týkající se intravenózního použití jiných trombololytik nejsou k dispozici.

3. Trombolýza tPA nemůže být doporučena, pokud diagnóza nebyla provedena lékařem zkušeným v diagnostice iktu a interpretaci CT vyšetření mozku. Pokud CT prokáže časné známky svědčící pro rozsáhlejší infarkt, trombolytická léčba by neměla být podána. Vlastní doporučení: před zahájením terapie vždy zkontrolovat CT nález neurologem aplikujícím tPA. Časné známky ischemie mohou být velmi lehce přehlédnuty a vést k falešně negativnímu nálezu. Tato chyba byla nejčastější příčinou porušení protokolu ve studiích ECASS.

4. Trombolytická léčba nemůže být doporučena pro pacienty, kteří byli vyloučeni ze studie NINDS pro jeden z následujících důvodů:

- současné užívání antikoagulancií nebo INR větší než 1,7
- léčba heparinem v předchozích 48 hodinách a prodloužení aPTT
- méně než 100 000/mm³ trombocytů
- jiný iktus nebo trauma v předchozích 3 měsících
- velký operační výkon v předchozích 14 dnech
- krevní tlak vyšší než 185/110 mm Hg před léčbou
- rychle se upravující neurologický deficit
- izolovaný, mírný neurologický deficit jako pouhá ataxie, izolovaná porucha sense, samotná dysartrie nebo minimální slabost
- předchozí intrakraniální krvácení
- hladina glukózy menší než 2,7 mmol/l nebo větší než 22 mmol/l
- epileptický záchvat na počátku symptomatologie
- gastrointestinální nebo urinární krvácení v předchozích 21 dnech
- recentní infarkt myokardu.

Vlastní doporučení: obraz starých ischemických změn nebo periventriculárních hypodenzit nepovažujeme za kontraindikaci. Pacienty s izolovaným deficitem, jako je např. těžká afázie, považujeme za indikované k léčbě.

5. Trombolytická terapie by neměla být podána, pokud není k dispozici lékařská péče schopná urgentně zajistit léčbu krvácivých komplikací.

6. Je doporučena opatrnost před podáním tPA pacientům s NIHSS více jak 22.

7. Vzhledem k možnému krvácení by prospěch a riziko léčby měly být konzultovány s pacientem nebo rodinou. Vlastní doporučení: doporučujeme podepsání pozitivního reverzu. Pokud to není možné, situaci nepovažujeme za kontraindikaci k léčbě.

Pro intraarteriální trombolýzu platí

1. Je nezbytné další testování intraarteriální trombolytické terapie. Zatím je intraarteriální trombolýza považována za experimentální a měla by být užita pouze v rámci klinické studie. Vlastní doporučení: je otázkou, zdali je etické ponechat pacienta bez možnosti léčby intraarteriální trombolýzou v případech jako je okluze bazilární arterie, prokázaná reokluze během intravenózní trombolýzy atd.

2. Intraarteriální trombolýza by měla být provedena pouze osobou zkušenou v intervenční neuroradiologii a pouze v centrech s dostatečnými neurologickými zkušenostmi.

Použití trombolytické terapie u dětí

Neexistují žádné údaje týkající se užití tPA pro léčbu mozkového infarktu u novorozenců a dětí. Osoby mladší 18 let nebyly zařazeny do trombolytických studií. Trombolytické látky byly podány dětem za jiných okolností než je mozková trombembolická příhoda, jako např. arteriální trombóza, trombus v srdeční síni nebo trombóza vena cava, plicní embolizace, trombóza dialyzačního shuntu a cerebrální venózní trombóza.

Účinnost a bezpečnost tPA u dětí s akutním ischemickým iktem vyžaduje další studie. Riziko krvácení může být vysoké zejména u novorozenců, protože hladina plazminogenu je většinou nízká a hemostatické a fibrinolytické mechanismy nejsou ještě vyvinuty.

Léčba tPA pediatrických pacientů s iktem musí být přísně individuální. Při akceptování skutečnosti, že nebyl stanoven poměr rizika a prospěchu, je možné pro léčbu použít stejná doporučení jako pro dospělé. Novorozenci a malé děti mohou být léčeni za zcela výjimečných okolností vzhledem k potenciálnímu vysokému riziku krvácení.

Emergentní doprovodná péče

Ve studii NINDS byla věnována velká pozornost doprovodné péči během přijetí pacienta a následných 24 hodin. Na základě toho je doporučeno:

1. Přijetí do zařízení s dostatkem zkušeností a vybavením iktovou jednotkou, která umožňuje observaci pacienta s monitorováním neurologického stavu a kardiovaskulárních funkcí.

2. Korekce krevního tlaku je zásadní. Příliš vysoký TK může vést ke krvácení, zatímco příliš nízký TK může vést ke zhoršení neurologického stavu. Konkrétní postup viz doporučení AHA.

3. Nezavádět centrální venózní katetr a neprovádět arteriální punkci v prvních 24 hodinách.

4. Permanentní močový katetr nezavádět dříve než za 30 minut po skončení infuze.

5. Nasogastrickou sondu nezavádět dříve než za 24 hodin po skončení léčby tPA.

Doporučení AHA týkající se krvácivých komplikací

1. Trombolytická léčba nemá být užita v zařízeních, která nejsou schopna okamžitě léčit krvácivé komplikace.

2. Krvácení má být považováno za pravděpodobnou příčinu zhoršení neurologického stavu pacienta během a po aplikaci tPA, dokud ho akutní CT nevyloučí.

3. Každé život ohrožující krvácení, včetně intrakraniálního krvácení, musí být okamžitě následováno: zastavením infuze tPA, odebráním vzorku krve na krevní obraz a koagulace, konzultace chirurga nebo neurochirurga, zvážením aplikace transfuze či jiných krevních derivátů.

Vlastní zkušenosti s intravenózní trombolýzou

Trombolytický program byl na našem pracovišti zahájen v srpnu roku 1998. Jeho plné fungování ale nebylo dosaženo dříve než za rok. Nezbytnou součástí bylo vytvoření příslušných protokolů, proškolení zainteresovaných lékařů a zdravotních sester a zajištění spolupráce zejména radiologů a lékařů rychlé zdravotnické pomoci (RZP). Nejdůležitější součástí je vytvoření fungujícího organizačního zázemí, které umožní minimalizovat časové ztráty a poskytnout léčbu co největšímu počtu pacientů. Organizační schéma používané v naší nemocnici je následující: vhodný pacient je emergentně dovezen RZP přímo na CT pracoviště z důvodu úspory času (CT pracoviště je v areálu nemocnice asi 5 minut cesty s pacientem na vozíku). Předem avizovaný lékař iktové jednotky zde pacienta od RZP převezme, sestra okamžitě odebere vzorky krve, které sanitář odnese do laboratoře (jsou tedy potřebné 3 pracovníky iktové jednotky). Po předběžném vyšetření a případné stabilizaci vitálních funkcí pacienta je provedeno CT vyšetření. Výsledek je přímo odečítán z obrazovky a přítomnost obou lékařů (radiologa a lékaře iktové jednotky) zvyšuje výtěžnost vyšetření. Následně je pacient transportován na JIP neurologické kliniky, kde jsou doplněna ostatní potřebná vyšetření. Při velmi dobré organizaci se nám podařilo trombolyzovat několik pacientů do 25–30 minut od příjezdu do nemocnice (omezení je prakticky dáno pouze trváním laboratorních vyšetření). Dle obecných doporučení by doba od příjezdu k léčbě neměla přesáhnout 60 minut.

Počet pacientů řešených cestou „trombolytického programu“ již dosáhl několikastovkových hodnot. Trombolytický program tak přispěl k urychlení diagnosticko-terapeutického procesu u pacientů i s jinými diagnózami – zejména šlo o intracerebrální krvácení, ale i subdurální hematomy, subarachnoidální krvácení atd.

Naše vlastní zkušenosti (bližší publikováno jinde) v souboru 31 trombolyzovaných pacientů ukázaly, že bylo dosaženo téměř identických výsledků jako ve studii NINDS ve třech nejdůležitějších parametrech – procento pacientů s NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) 0,1 (33 % vs 34 %), procento pacientů s mRS 0,1 (oba soubory 38,7 %) a procento symptomatických intracerebrálních krvácení v prvních 36 hodinách (oba soubory 6,4 %). Závažnost neurologického deficitu před léčbou hodnocena dle NIHSS byla v našem souboru velmi podobná – 13,6 oproti 14 ve studii NINDS.

Současný výzkum trombolytické terapie a perspektivní trendy

Trombolytická léčba zdaleka není optimální léčba. Je vyhrazena pouze pro pacienty, kteří se dostaví velmi časné po vzniku příznaků do nemocnice, schopné poskytnout tuto terapii. Navíc i u správně indikovaných pacientů existuje riziko komplikací. Jde zejména o intracerebrální krvácení vyskytující se asi v 6 % případů.

Současný výzkum je zaměřen několika směry. Hledají se nové formy tPA, neboť genetickou mutací lze ovlivnit počasí v plazmě, fibrinovou specifitu a lytické schopnosti. Zkouší se aplikace nižších dávek tPA (0,6 mg/kg) po uplynutí 3 hodinového terapeutického okna u pacientů bez časných známek infarktu na CT. Testují se nové látky, jako blokátory IIb/IIIa receptoru, antagonisté destičkových receptorů, podávání plazminogenu (substrátu pro tPA).

Další nadějnou oblastí je kombinovaná léčba s neuroprotektivy. Neuroprotektiva mohou prodloužit terapeutické okno, mohou snížit riziko ICH (protektce endoteliálních buněk nebo zmenšení rozsahu infarktu) nebo mohou vést k omezení tzv. „reperfusion injury“ (postižení spojené s reperfúzí, jehož mechanismus není zcela jasný). Naopak

trombolytická terapie umožní neuroprotektivum dostat se do cílové oblasti, což bez reperfúze není možné.

Další možnosti, jak zvýšit účinnost terapie je kombinace intravenózního a intraarteriálního podání. Úvodní intravenózní aplikace zkrátí dobu k zahájení terapie a následná katetrizace umožní v případě neúčinnosti intravenózní terapie pokračovat do rekanalizace intraarteriálně.

Pomocí magnetické rezonance bude pravděpodobně možné lépe definovat skupinu pacientů vhodných nebo naopak nevhodných k léčbě trombolýzou (perfúzně-difúzní mismatch).

V neposlední řadě jsou zkoušena různá mechanická zařízení k rozrušení trombu při intraarteriálním podání, je testováno použití transkraniálního ultrazvuku k zesílení trombolytického účinku atd.

Závěr

Trombolýza je jediná kauzální a do současné doby prokázaně účinná léčba mozkového infarktu. Hlavními nevýhodami léčby je úzké časové terapeutické okno a riziko intracerebrálního krvácení. Při dodržení požadovaných kritérií jsme na našem pracovišti dosáhli přibližně stejně dobrých výsledků, jako bylo dosaženo ve studii NINDS.

Literatura

- Adams, H. P., Brott, T. G., Furlan, A. J., et al (1996). Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 27, 1711-1718.
- Brott, T. G., Haley, E. C. Jr, Levy, D. E., Barsan, W., Broderick, J., Sheppard, G. L., et al (1992). Urgent therapy for stroke. Part I: pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*, 23: 632-640.
- Donnan, G. A., Davis, S. M., Chambers, B. R., Gates, P. C., Hankey, G. J., McNeil, J. J., et al (1995). Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet*, 345: 578-579.
- Fieschi, C., Argentino, C., Lenzi, G. L., Sacchetti, M. L., Toni, D., Bozzao, L. (1989). Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neuro Sci*, 91: 311-322.
- Furlan, A. J., Higashida, R., Wechsler, L., Gent, M., Rowley, H., Kase, C., et al (1999). Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke: the PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 282: 2003-2001.
- Grond, M., Stenzel, Ch., Schmulling, S., Rudolf, J., Neveling, M., Lechleuthner, A., et al. (1998). Early Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in a Community-Based Approach. *Stroke*, 29: 1544-1549.
- Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., Toni, D., Lesaffre, E., von Kummer, R., et al. (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 274: 1017-1025.
- Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., et al (1998). for the Second European-Australian Acute Stroke Study Investigator: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet*, 352: 1245-1251.
- Haley, E. C., Broth, T. C., Sheppard, G. L., Barsan, W., Broderick, J., Marler, J. R., et al (1993). Pilot Randomized Trial of Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. The TPA Bridging Study. *Stroke*, 24: 1000-1004.
- Haley, Jr E. C., Levy, D. E., Brott, T. G., Sheppard, G. L., Wong, M. C. W., Kongable GL, et al (1992). Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke*, 23: 641-645.
- Hommel, M., Boissel, J. P., Cornu, C., Boutitie, F., Less, K. R., Besson, G., et al. for the MAST Study Group (1994). Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet*, 345: 57. Letter.
- Chiu, D., Krieger, D., Villar-Cordova, C. (1998). Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. Feasibility, Safety, and Efficacy in the First Year of Clinical Practice. *Stroke*, 29: 18-22.
- Kalafut, M., Jeffrey, L. Saver. (2001): 53RD Annual meeting of the American Academy of Neurology, Medscape.
- Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group (1995): Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet*, 346: 1509-1514.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) tPA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke (1995). *N Engl J Med*, 333: 1581-1587.
- NINDS tPA Stroke Study Group (1997): Tissue plasminogen activator for Acute Stroke. *Stroke*, 28: 2119-2125.
- Thrombolysis-Karolinska Stroke Update Consensus Statement 2000 (2000). 3rd Karolinska Stroke Update meeting.
- del Zoppo, G. J., Higashida, R. T., Furlan, A. J., Pessin, M. S., Rowley, H. A., Gent, M., et al. (1998): PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*, 29: 4-11.